

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

NUSEM Haimnoch

Né le 17 octobre 1910 à Odobesti (Roumanie)

Contribution à l'étude

de la

Bismuthothérapie anti-syphilitique

Adjonction de lipoides et traces de Cuivre et de Mercure

Président: M. H. GOUGEROT, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas,

PARIS (5^e)

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

—
THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

NUSEM Haimnoch

Né le 17 octobre 1910 à Odobesti (Roumanie)

Contribution à l'étude

de la

Bismuthothérapie anti-syphilitique

Adjonction de lipoides et traces de Cuivre et de Mercure

Président: M. H. GOUGEROT, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas,
PARIS (5°)

—
1938

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLANOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
	LOEPER
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
	CUNEO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGEANT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Cardiologie clinique	LAUBRY
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgi- cale.	LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
BESANÇON Justin	Hydrologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI	Neurologie et Psy- chiâtrie.
BULLIARD	Histologie.	MENEGAUX.....	Pathologie chirurgi- cale.
CATHALA	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
DOGNON	Physique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	OBERLING	Anatomie pathologi- que.
FUNCK	Pathologie chirurgi- cale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD	Parasitologie.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GAUDART		RENARD	Ophtalmologie.
D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgi- cale.	RICHET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SANNIE	Chimie biologique.
GAYET	Physiologie.	SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
GIROUD	Histologie.	TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.	VIGNES	Obstétrique.
HAZARD	Pharmacologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologi- que.		
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.		

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.	LARDENOIS	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LEROUX	Anatomie pathologi- que.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PHILIBERT	Bactériologie.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCO	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
PASTEUR-		VELTER	
VALLERY-			
RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE,

*En témoignage de l'affection que je lui
porte et de ma reconnaissance.*

A MA MERE,

*Que ce modeste travail soit sa récompense;
il est en grande partie son œuvre et il
restera le témoignage de ma profonde
affection.*

A MES SCEURS,

En souvenir de notre enfance et en témoignage de l'affection qui nous lie.

A MES BEAUX-FRERES,

Qui en toute circonstance furent de véritables frères.

A NOTRE MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR Henri GOUGEROT,

*Professeur de clinique dermato-syphilitique
de la Faculté de Médecine de Paris,*

Médecin de l'Hôpital St. Louis

Officier de la Légion d'Honneur.

*Pour le grand honneur qu'il nous a fait
d'accepter la présidence de cette thèse et
pour l'accueil bienveillant qu'il nous a ré-
servé dans son service, nous le prions de
croire à notre vive gratitude et à notre pro-
fond respect.*

A NOTRE MAITRE,
MONSIEUR LE DOCTEUR Alexandre CARTEAUD,
*Assitant de clinique dermato-syphiligraphique
à l'Hôpital St. Louis,*
*Ancien chef de clinique
de la Faculté de Médecine de Paris*
Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui m'a permis par ses conseils et son aide
précieux de développer et d'achever mes
études médicales; je voudrais qu'il trouve
ici l'expression de mon admiration, ma pro-
fonde reconnaissance et mon indéfectible
dévouement.*

INTRODUCTION

L'éloge de la bismuthothérapie antisypilitique n'est plus à faire. Les nombreuses publications qui sont parues sur ce sujet — aussi bien en France pays de sa découverte — qu'à l'étranger, lui permettent d'occuper à côté des arsénobenzènes, une place de premier plan.

Il est certainement malaisé et peut-être même, osé, de vouloir aborder un sujet aussi connu que la bismuthothérapie, sujet qui jusqu'à ce jour a bénéficié de l'attention continue et de l'observation — pour ainsi dire — constante des syphiligraphes.

Seize années d'études de laboratoire et de pratique clinique ont mis en valeur les avantages et les inconvénients de cette thérapeutique sous ses différentes formes.

Nous n'avons pas l'intention d'émettre des critiques aux grandes lignes de la bismuthothérapie ainsi qu'elle a été établie par nos maîtres, mais nous voulons simplement faire connaître le résultat d'un travail d'un an, durant lequel nous nous sommes appliqués d'éviter les inconvénients de cette thérapeutique de valeur incontestée.

Nous avons suivi cliniquement et sérologiquement des malades à des divers stades de l'infection tréponémique auxquels nous avons appliqué le traitement bismuthique de 0 gr.048 bismuth métal en suspension huileuse sous la forme de iodo-bismuthate-de-quinine, additionné de traces d'hydrargyre et de cuivre — qui ont

un rôle catalyseur, — et de lipoides cérébraux et testiculaires. L'utilisation de ces dernières nous a été suggérée par des travaux récents sur les lipoides, les albuminoïdes en général, leur association au bismuth et leur application aux affections spécifiques.

Notre but était d'arriver grâce à cette préparation à obtenir un résultat clinique et sérologique rapide avec des doses de bismuth relativement réduites et de parer aux inconvénients de la bismuthothérapie par une meilleure absorption, une action tréponémicide renforcée et une défense de l'organisme accrue ; (l'adjonction des protéines servant à la formation des bismoxyles de Levaditi et provoquant en outre dans l'organisme une importante formation d'anticorps).

Nous passerons rapidement en revue l'étude du bismuth mis au point par les travaux des auteurs français, pour exposer ensuite les raisons qui nous ont incité à expérimenter l'association bismuth-protéines et traces de cuivre et de mercure, — pour arriver — enfin avant de conclure, à l'exposé des résultats obtenus.

Je n'achèverai pas cette introduction avant d'avoir remercié Monsieur le Docteur Alexandre CARTEAUD, ancien chef de clinique de la Faculté de Médecine de Paris, assistant de Monsieur le Professeur GUGEROT — à l'hôpital Saint-Louis, — pour les directives qu'il a bien voulu me donner pour l'accomplissement de ce travail et exprimer mon admiration et ma reconnaissance, d'élève envers son maître, d'homme envers un grand ami.

HISTORIQUE.

L'utilisation du bismuth en thérapeutique remonte à une époque assez éloignée. Les indications ont été diverses à travers les siècles et ce n'est que depuis une date relativement récente qu'il occupe la place qu'il mérite dans la thérapeutique anti-syphilitique.

En effet, nous apprenons qu'en 1768 ODIER l'employait dans les affections intestinales ; plus tard, en 1881 KOCHER l'utilisait en applications locales sur les plaies chirurgicales. Plus près de nous, BECK soignait les fistules tuberculeuses avec la « pâte bismuthique ».

Mais la possibilité de l'utilisation du bismuth dans le traitement de la syphilis avait déjà effleuré l'esprit de quelques auteurs. En Janvier 1889, MASUCCI conseille, dans une publication, le traitement des plaques muqueuses par applications de pansements au protoïdure de bismuth.

REYNOLDS de son côté l'utilise dans les suppurations chroniques d'origine spécifique.

Ce n'est que BALZER, qui le premier en 1889, eut l'idée d'introduire le bismuth dans le traitement général de la syphilis, au même titre que le mercure, seul spécifique à l'époque.

Mais ses expériences sur le bismuth — les premières en date — effectuées sur des chiens au Laboratoire de DASTRE, à la Sorbonne, en collaboration avec PORTES, furent faussées par une kératite interstielle de nature infectieuse qu'un des chiens présenta durant les recher-

ches et que l'on a un peu trop rapidement et à tort attribuée à une intoxication par le bismuth.

C'en fût assez pour que le bismuth soit abandonné et pour que son application dans la syphilis humaine soit retardée de 32 ans.

Dix ans plus tard, les Allemands avec EHRlich, KARRER et UHLENLUTH reprennent la question et essayent de fabriquer des préparations contenant de l'arsenic et du bismuth en association, dans le but d'obtenir un tréponémicide élevé, mais leurs recherches ne sont pas couronnées de succès.

En 1919, — deux ans avant la mise en pratique de la bismuthothérapie — KOLLE ET RITZ — de l'école EHRlich — abandonnent définitivement la question et concluent en qualifiant l'intérêt chimiothérapique du bismuth, des plus problématiques.

Pendant ce temps, SANTON et ROBERT en France, nullement influencés par les échecs de leurs prédécesseurs effectuent des recherches à l'Institut Pasteur et publient dans le Recueil Jubilaire un mémoire où se trouve, en germe, la découverte du rôle que pourrait jouer le bismuth dans le traitement général de la syphilis.

Mais les recherches marquent encore un temps d'arrêt causé par la mort prématurée de Sauton.

Enfin en 1921, LEVADITI et SAZERAC, reprennent les études de SAUTON et ROBERT et après une expérimentation de plusieurs mois, appliquent la chimiothérapie bismuthique à la syphilis humaine.

Ce fût une révolution dans la thérapeutique syphigraphique.

Aussitôt connue, la nouvelle thérapeutique fut appliquée en France et dans le monde et ne tarda pas d'occuper une place d'honneur, dans l'arsenal de la chimiothérapie antisyphilitique.

Cette découverte éminemment française, a été depuis, le sujet de nombreuses recherches en France et à l'étranger et une foule de préparations contenant le bismuth sous diverses formes chimiques sont actuellement à la portée du praticien.

La posologie est en lignes générales bien définie et le traitement de la syphilis se trouve — grâce au bismuth — renforcé et mis au point surtout depuis les travaux de LEVADITI, GUENOT *et* SCHWARTZ sur le terrain sérologique et expérimental et FOURNIER, GOUGEROT, MILLIAN *et* SEZARY sur le terrain clinique.

PRODUITS BISMUTHIQUES EMPLOYES
EN THERAPEUTIQUE.
CHOIX D'UNE PREPARATION.

Après les travaux de MM. SEZERAC et LEVADITI sur le bismuth, des nombreuses recherches furent entreprises en vue de déterminer la forme chimique la plus efficace et la mieux tolérée par l'organisme humain. L'accord sur ce point est encore loin d'être établi.

Avant d'envisager les préférences des divers auteurs, nous allons passer rapidement en revue les préparations bismuthiques utilisées jusqu'à ce jour.

Le nombre des dérivés bismuthiques organiques et anorganiques est considérable. Quelques uns seulement ont été utilisés dans la thérapeutique de la syphilis.

Ces dérivés forment quatre groupes :

1° — Bismuth métallique, 2° — Sels organiques de bismuth, 3° — Sels minéraux de bismuth, 4° — Dérivés alcaloïdiques du bismuth.

LE BISMUTH MÉTALLIQUE (Néo-Trépol) se trouve soit à l'état de *bismuth en suspension* — finement divisé dans une solution isotonique ou dans l'huile à la proportion de 10 %.

soit à l'état de *bismuth colloïdal* (Oonoïde de Fouard, Colmuthol, Wismuthdiaspal) qu'on peut injecter par voie intra-veineuse,

soit enfin associé au mercure : *amalgame de bis-*

muth (imaginé par HUERRE) à la proportion de 3 parties de bismuth métal pour 1 partie de Hg.

LES SELS ORGANIQUES DU BISMUTH, dont le plus important — *le tartro-bismuthate de sodium et de potassium* (Trépol) en suspension huileuse, fut le premier employé en thérapeutique par SAZERAC et LEVADITI ; c'est un émétique de bismuth contenant une proportion de bismuth métal variant suivant le mode de préparation utilisé ; — *le tartro-bismuthate acide de K et Na* renfermant 51 à 52% de Bi (Greco et Muschietti),

— *le tartro-bismuthate neutre de K et Na* (Luatol) renferme 35 % de Bi et est un sel parfaitement soluble. JEANSELME, CHEVALIER, POMARET, BLAMOUTIER et JOANNON préconisent son utilisation dans une solution de glucocœ à 15 % et phénol à 1,5 %.

En dehors des tartro-bismuthates solubles et insolubles, d'autres dérivés organiques du bismuth ont été utilisés dans la thérapeutique de la syphilis. Nous ne ferons que les citer :

Sur le terrain expérimental :

le citrate de bismuth ammoniacal, le lactate de bismuth soluble, le sous-gallate de bismuth, l'oxyiodo-gallate de bismuth, le bismuthopyrogallate de sodium.

En syphilis humaine :

— *le dérivé sodico-bismutique de l'acide trioxybenzoïque* (Benzobismuth de Grenet et Drouin) appliqué par des Bianquis et Lortat-Jacob, renferme 20% de Bi-métal et peut être injecté par voie intraveineuse ou intramusculaire ;

— *Le salycilate de bismuth* (utilisé par Jeanselme,

Chevalier, Pomaret, Blamoutier et Joannon) en suspension huileuse et par voie intramusculaire ;

— *le salicylate basique de bismuth* (Greco et Muschietti) renferme 50% de Bi-métal,

— *le succinate de bismuth* (73 % de Bi-métal),

— *l'oléate de bismuth* (20 de bi-métal),

— *le sous-gallate de bismuth* (*Dermatol*) contient 50% de Bi-métal, utilisé en suspension huileuse qu'on prépare extemporanément, à la dose de 0 gr. 05 de Bi-métal par cc., en injection intramusculaire.

LES SELS BISMUTIQUES MINÉRAUX comptent parmi les plus connus :

— *l'hydroxyde de bismuth* (Muthanol, Curaluès), utilisé en suspension huileuse. Le Muthanol contient 64 % de Bi-métal et est radioactif. Il contient 1/2 à 1 microgramme de radium, lequel doit remplir le rôle de catalyseur (Fourcade). Le Curalès contient 86 % de Bi-métal.

— *l'oxychlorure de bismuth*,

— *l'arséniate de bismuth soluble*,

— *le cacodylate de bismuth*.

Les iodobismuthates alcaloïdiques sont :

— *l'iodo-bismuthate de quinine* (Fournier et Aubry) est le plus utilisé. Il contient 26,1 % de Bi-métal, soit 0.024 Bi-métal par cc.

— *l'iodo bismuthate de quinine associé à l'oxychlorure de bismuth* renfermant 50 % de Bi-métal,

— *l'iodobismuthate vanadique*, (Coronedi, Fournier, Levaditi et Schwartz).

L'énumération que nous venons de faire, montre

combien la thérapeutique est riche à l'heure actuelle en matière de préparation bismuthique. Ce nombre important de préparations à toutefois le désavantage de mettre souvent le praticien dans l'embarras, chaque préparation ayant ses partisans. Entre les sels bismuthiques solubles et insolubles, il faut donner préférence, comme la pratique l'a montrée, à ces dernières. Dans sa remarquable étude sur le bismuth dans le traitement de la syphilis, LEVADITI écrit (1) :

— « L'injection intra-musculaire des sels insolubles, dont la résorption est lente, fait que le métal reste pendant longtemps au contact des tissus, et qu'il constitue de la sorte une véritable *réserve*, dans laquelle l'organisme puise au fur et à mesure de ses besoins. Par contre, les dérivés solubles se prêtent mal à l'injection intra-musculaire ou sous-cutanée. La douleur et les réactions locales qu'elles provoquent les ont fait abandonner par la plupart des praticiens ».

Plusieurs auteurs conseillent l'emploi des sels insolubles dont l'action n'est nullement inférieure à celle des solubles et lesquelles possèdent en plus, la propriété de persister plus longtemps dans l'organisme et de prolonger ainsi l'action tréponémicide.

L'élimination lente ne force pas les émonctoires à un travail brusqué et quelquefois exténuant.

Entre les dérivés oléo-solubles et les dérivés en suspension, les avis sont également partagés.

(1) C. LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. — Masson et C^{ie} 1924, page 25.

Du point de vue chimio-résistance, mentionnons cette observation de J. NICOLAU, C. PETOURAUD, et P. DUGOIS, publiée dans la Réunion Dermatologique de Lyon le 16 novembre 1933, à propos d'un accident primitif de l'amygdale.

Les auteurs ayant constaté une arséno-résistance, essayent un traitement par un bismuth oléo-soluble. L'ulcération s'étendant, le bismuth oléo-soluble après seize injections fut remplacé par un bismuth insoluble qui en six injections amena la cicatrisation.

Les auteurs ajoutent qu'ils ont observé plusieurs fois des cas de bismutho-résistance apparente, guérissant avec des insolubles ; il s'agissait seulement d'oléo-bismutho-résistance.

Ils concluent à l'abandon des dérivés oléo-solubles.

TOXICITE DU BISMUTH.

L'étude toxicologique du bismuth avant son introduction dans le traitement de la syphilis a été l'objet de nombreux travaux, la plupart d'ordre expérimental. Nous ne ferons que citer leurs auteurs pour mémoire : KOBERT, KUNKEL, CHASSEVANT, ZOLLINGER, ces travaux n'intéressant pas les dérivés bismuthiques employés dans la thérapeutique syphiligraphique.

Toute autre est l'importance que présentent pour nous les travaux de RABUTEAU, LEBEDEF, STEFANOVITCH, DALCHÉ, VILLEJEAN, FEDER-MEYER, SAZERAC et LEVADITI. Ces auteurs ont constaté que le bismuth possède une toxicité d'un ordre assez élevé, se traduisant par des manifestations morbides intéressantes, entre autres, les centres nerveux et le tube digestif ; cette toxicité étant plus forte pour les sels solubles.

Sur le terrain expérimental, la toxicité bismuthique varie avec *l'espèce animale*. Le chien est plus sensible que le lapin, et celui-ci l'est plus que la poule.

Comparativement, l'homme paraît offrir une réceptivité des plus marquées.

Le mode d'introduction est d'une importance notable. En ce qui concerne les sels solubles, la voie intraveineuse exagère manifestement leur toxicité. Le bismuth administré dans le torrent circulatoire voit ses effets nocifs s'accroître suivant la nature du sel utilisé et la vitesse de l'injection. Les dérivés bismuthiques injectés par voie sous-cutanée ou intra-musculaire sont d'une toxicité moindre pour l'organisme. Se demandant quelle pouvait être la cause de cette différen-

ce de toxicité, suivant le mode d'introduction du bismuth, SAZERAC et LEVADITI, ont pensé la trouver dans la manière dont se comportent les sels solubles dans le tissu cellulaire sous-cutané. En effet, une fois injectés, il s'opère une précipitation de ces sels. Le métal est ainsi fixé sur place, avant d'être résorbé, au fur et à mesure de son assimilation par les éléments cellulaires et les humeurs. Cette précipitation se produit grâce à deux facteurs — au moins, : en premier lieu, ainsi que DALCHÉ et VILLEJEAN l'ont montré — ce sont les matières albuminoïdes qui forment avec les sels solubles de bismuth un oxyde de bismuth soluble non seulement dans les alcalis et les acides organiques mais encore dans un excès de matières protéïques ; en second lieu — et ceci a été prouvé par LEVADITI et NICOLAU — le sel bismuthique se dissocie en présence d'extraits cellulaires (foie, cerveau, etc.) en libérant le bismuth, lequel se combinant aux colloïdes protéïques, donne naissance à une toxalbumine bismuthée, corps éminemment spirillicide. Il se produit donc sous la peau, au lieu d'injection, un véritable processus de transformations chimiques.

Le bismuth ainsi fixé, se maintient à l'écart des centres bulbaires qu'il attaque brutalement lorsque, — au lieu d'être administré sous la peau ou dans le muscle — il est injecté directement dans le torrent circulatoire.

Le même processus a lieu avec les sels insolubles, lesquels sont d'abord solubilisés par les matières protéïques de l'organisme et ensuite soumis à un phénomène de résorption lente (la voie intra-musculaire ou

sous-cutanée est, naturellement, la seule permise avec les sels insolubles).

Nous pouvons déjà entrevoir ici l'utilité d'une association protéïno-bismuthique, comme celle de la préparation que nous avons employée.

Des différences de toxicité apparaissent également lorsqu'on envisage, non seulement le mode d'introduction mais encore le *véhicule* qui sert de support au sel. Ainsi, par exemple, le sel tartrique est moins nocif en suspension huileuse qu'en solution aqueuse. Le sous-gallate de bismuth, injecté au lapin, s'est montré moins toxique en suspension huileuse qu'en solution en liquide alcalin.

En ce qui concerne les iodo-bismuthates alcaloïdiques, BARDET soutient que le bismuth associé à l'iode et introduit dans une molécule d'alcaloïde, perd une partie de sa toxicité.

Enfin *la nature de la molécule* dont fait partie le Bi-métal paraît également influencer la toxicité manifestée dans l'organisme. En effet, les dérivés phénoliques semblent plus nocifs que les sels appartenant à la série linéaire. L'ion K exagère également la toxicité des composés bismuthiques. Il est donc préférable, en thérapeutique, de remplacer les composés bismuthopotassiques par des composés bismuthosodiques.

En conclusion, nous pouvons dire que la toxicité d'un composé bismuthique est en rapport avec la quantité de Bi-métal qu'il contient, avec son état physique, l'espèce animale, le mode d'introduction et la constitution moléculaire.

ABSORPTION ET ELIMINATION DU BISMUTH

Nous allons envisager les deux modes de pénétration du bismuth dans l'organisme : l'ingestion et la voie injectable, quoique la première ne soit pas utilisée dans la bismuthothérapie antisypilitique.

Administré *par os* sous la forme de dérivés insolubles (sous-nitrate) le bismuth est rejeté presque en totalité, chez le sujet normal, par les matières. On a pu en administrer des doses considérables sans provoquer d'accident : 20 gr. par jour (Mathieu), 50 gr. par jour (Monneret), et même jusqu'à 1.600 gr. en 80 jours. Il y a cependant absorption d'une petite quantité de bismuth par l'organisme. Dans le milieu acide de l'estomac, une petite quantité de bismuth est dissoute, trop faible pour avoir un effet toxique ou curatif, mais existante cependant, puisque DUBINSKI a pu déceler sa présence dans la salive. Une fermentation anormale de l'estomac, peut provoquer chez un sujet ayant ingéré un sel insoluble de bismuth, — par l'action de l'acide lactique sur le sel bismuthique —, des signes d'intoxication grave. Il y a solubilisation et absorption d'une grande quantité de bismuth. (Expérience de GERARD et DAUNIC).

D'ailleurs, les différents acides à fonction alcool (acide tartrique, acide citrique) jouissent de la même propriété (Expérience de CHASSEVANT). Dans les sténoses tuberculeuses de l'intestin grêle, deux facteurs viennent s'ajouter pour aggraver cette intoxication :

la formation de composés solubles et l'obstacle à l'évacuation (BENSAUDE et AGASSE-LAFONT).

Par la *voie sous-cutanée et intra-musculaire*, le mécanisme d'absorption est le même, qu'il s'agisse de sel soluble ou insoluble ; les dérivés solubles étant précipités comme nous venons de le voir au contact des tissus. Les auteurs ont examiné le processus d'absorption par étude chimique et analyse microscopique, et contrôlé les diverses phases de la résorption au moyen de la radioscopie et de la radiographie.

MULLER, BLASS, KRATZEISEN, ZOLLINGER, BERNARD, VIALARD, VEILLET, WOLFER, s'accordent à démontrer que les sels bismuthiques insolubles — et très probablement les dérivés solubles aussi —, introduits dans les muscles, forment des dépôts dont la résorption totale est extrêmement lente. Un mois, parfois même deux à trois mois après la cessation de la cure, le métal se retrouve encore dans la masse musculaire. Or, au moment même où la radioscopie — par exemple — révèle la présence de réserves bismuthiques importantes, nous constatons que les accidents spécifiques ont déjà cédé au traitement ; les chancres se sont cicatrisés, les plaques muqueuses se sont épidermisées, les tréponèmes ont disparu des lésions. On est porté à croire — devant ces constatations —, que la *quantité de métal véritablement agissante est très faible* et que l'organisme se trouve être dépositaire d'un excès de bismuth, alors que le médicament a déjà produit ses effets.

D'ailleurs cet excès sert à lutter contre l'infection d'une manière continue.

WOLFER rapporte que, d'après les résultats analytiques fournis par les lapins traités par le tartro-bismuthate sodico-potassique, la résorption du bismuth, en l'espace de 34 jours, ne dépasse pas 30% de la masse totale injectée. KOLLE constate 11 semaines après l'introduction d'un dérivé bismuthique dans les muscles une abondante quantité de métal au niveau de l'injection. MULLER, BLASS et KRATZEISEN ont trouvé 0 gr. 03 Bi-métal dans les dépôts bismuthiques que provoque, chez les lapins, l'injection de 0 gr. 8 de tartro-bismuthate insoluble, cela 6 à 13 jours après la piqure.

Les quantités métalliques mises en circulation, au fur et à mesure de cette résorption, sont très faibles.

Mais le bismuth ne se retrouve pas seulement dans le muscle injecté et la circulation sanguine. Des méthodes chimiques ont permis de le déceler dans les tissus pour lesquels il a une affinité particulière. OUFILA le premier, parmi les anciens chercheurs, constate sa présence dans le foie des animaux intoxiqués. BERGERET, MAYENÇON, le retrouvent dans le rein, le cerveau et la rate. MEYER constate sa présence dans les lymphatiques et HEERT dans les os.

Mais ce n'est qu'après les travaux de DALCHÉ, VILLEJEAN, POUCHET et CHASSEVANT que nous possédons des données précises sur ce sujet. Il résulte de ces travaux que le bismuth tend à se localiser de préférence dans la rate, et que son élimination se fait très activement par le foie, le rein, l'intestin et les glandes salivaires. Parmi les travaux récents, citons ceux de LEMAY et JALOUSTRE qui ont constaté la présence du bismuth dans

le cerveau de deux paralytiques généraux ayant reçu un traitement bismuthique avant leur mort. Mais le fait le plus important consiste dans la présence du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien. On sait que les arsénobenzènes filtrent difficilement à travers le plexus choroïde et que par ce fait, la présence de l'arsenic n'a été que très rarement décelée dans le liquide céphalo-rachidien (BRUHNS et DITTRICH). Ce sont, L. FOURNIER et GUENOT aidés par DEMELIN et AUBRY, qui ont démontré le passage du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien dans plusieurs cas de syphilis nerveuse traités par le bismuth. Cette constatation a été ensuite confirmée par JEANSELME, CHEVALLIER, POMARET BLAMOUTIER et JOANNON. La vitesse de pénétration est très grande ; on a pu constater, grâce à la réaction de LEGER, la présence du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien, une heure et demie après l'injection.

Mais le bismuth ainsi répandu dans l'organisme, ne tarde pas à être éliminé à un rythme précoce, lent et prolongé.

18 à 24 heures après l'injection, on constate sa présence dans les urines (FOURNIER et GUENOT). Sa présence est décelable chimiquement, mais on peut également se rendre compte de sa présence grosso-modo, rien qu'à l'aspect des urines. Celles-ci — un certain temps après l'injection —, changent progressivement de couleur ; de claires, elles deviennent jaunes, ensuite grises et finissent par paraître franchement noirâtres. Un dépôt noir se dépose sur les parois du récipient qui les contient. Ce précipité noir qui se forme après émission

des urines, serait dû au sulfure de bismuth formé à partir de l'indoxylsulfate de bismuth, la forme sous laquelle le bismuth serait excrété. Celui-ci est dissocié et transformé par les bactéries des fermentations urinaires (FOURNIER, GUENOT, DEMELIN et AUBRY).

MILIAN et PERIN pensent que le précipité noir serait purement et simplement du bismuth métallique éliminé à l'état de fines particules.

Quoiqu'il en soit, il est certain que l'élimination du bismuth par la voie rénale se fait d'une façon précoce, lente et des plus prolongées.

On a constaté sa présence dans l'urine 20 à 30 jours après la cessation du traitement et l'élimination intégrale exige même des mois. Alors que le traitement a cessé depuis longtemps, le rein continue à excréter le bismuth à petits jets.

L'organisme humain se débarrasse lentement du médicament, si lentement qu'il peut réaliser, pendant la cure et longtemps après elle, de véritables réserves métalliques.

Le bismuth s'élimine également par la bile (BALZER, DEMELIN), par les fèces, la salive (DALCHÉ et VILLEJEAN, DEMBINSKY, JEANSELME, CHEVALIER, POMARET, BLAMOUTIER et JOANNON), la sueur et les larmes.

LEWALD affirme avoir constaté la présence du bismuth dans le lait, mais les recherches modernes entreprises n'ont malheureusement pas pu confirmer le fait.

ACTION TREPONEMICIDE DU BISMUTH.

L'action destructive du bismuth sur le spirochète de Schaudinn, quelle que soit la constitution du dérivé bismuthique utilisé, ou le stade de l'infection tréponémique est incontestable. Voici, d'après LEVADITI, l'énumération suivant l'ordre chronologique des premières publications :

SAZERAC et LEVADITI en 1921 publient dans le C.R. de l'Académie des Sciences, trois observations de malades présentant, le premier, un accident primaire du sillon balano-préputial, le second, et le troisième des accidents secondaires, soumis au traitement bismuthique. Les auteurs constatent très rapidement la disparition des spirochètes des accidents cutanés et muqueux (entre le troisième et le cinquième jour après la première piqure).

FOURNIER et GUENOT affirment avoir constaté la disparition du tréponème de la surface du chancre, parfois même dès le lendemain de la première injection, le plus ordinairement après la deuxième injection; il est rare qu'il persiste après la troisième.

BERNARD de Bruxelles vient confirmer ces résultats. Un mois après, TRUFFI publie des constatations qui concordent avec celles des auteurs français.

En Allemagne, MULLER de Mayence publie quelques observations et arrive à conclure que les parasites persistent surtout pendant les deux premiers jours qui suivent l'injection bismuthique, mais dès que la

cicatrisation épithéliale se manifeste, on ne les retrouve qu'en très petite quantité; ensuite il devient totalement impossible de les découvrir à l'ultramicroscope. La destruction des germes s'opère donc d'une manière progressive, ce qui dénote une résorption lente mais continue, du bismuth injecté par voie intra-musculaire.

DUCREY et NIN POSADAS constatent les mêmes résultats.

RADAELI, tout en reconnaissant au bismuth une action tréponémicide réelle estime que la stérilisation se fait moins vite qu'avec les dérivés arsenicaux.

Suivent ensuite les publications de JEANSELME, PASINI, GRECO et MUSCHIETTI, DESSERT, HUCHARD, BLOCH, LEHNER et RADNAI et ROSNER. Toutes ces publications placent le bismuth à côté de l'arsenic sur la liste des tréponémicides et démontrent sa supériorité sur le mercure en ce qui concerne la rapidité de la stérilisation des lésions syphilitiques.

En Roumanie, TATARU constate la disparition du tréponème 10 à 20 heures après la première injection. Cette disparition est plus rapide dans les accidents secondaires et chez les sujets qui réagissent par une élévation thermique précédée de frissons à l'injection bismuthique. (Réaction de Herxheimer).

Grand nombre d'auteurs sont venus compléter ces publications en tirant des conclusions analogues. Citons : EHLERS, DE FAVENTO, CLEMENT-SIMON, FELKE, TRYB et BENHL, WOEHLE, etc...

L'ensemble de ces publications et les travaux qui les ont suivies nous permettent d'affirmer que le bis-

mutl est doué de propriétés spirochéticides manifestes, se traduisant par l'immobilisation progressive des parasites au niveau des accidents spécifiques et par leur destruction suivie de leur disparition.

La pratique journalière a confirmé sur le terrain clinique et sérologique les résultats constatés à l'ultramicroscope.

Il est également incontestable que les sels bismuthiques sont d'une activité plus rapide que les dérivés mercuriaux et si, de ce point de vue, ils se classent derrière les arsénobenzènes, cela s'explique aussi par le fait que les arsenicaux s'administrent par la voie la plus rapide, celle de la circulation sanguine, alors que les sels bismuthiques, injectés dans les muscles, se résorbent lentement.

ACCIDENTS DE LA BISMUTHOPHERAPIE. BISMUTHORESISTANCE.

ACCIDENTS LOCAUX. — Sans parler de l'élément douleur qui varie avec la sensibilité du sujet et la préparation employée, ni des suites d'une injection intra-musculaire pratiquée dans des mauvaises conditions d'asepsie, — accidents qu'on peut constater à la suite de toute injection intra-musculaire — il convient de citer sous ce titre quelques publications qui ont été faites par des auteurs et se rapportant plus spécialement à l'injection bismuthique.

NIN POSADAS et H. MULLER publient des articles sur les accidents provoqués par les dérivés bismuthiques se caractérisant par la formation de tuméfactions circonscrites, plus ou moins rouges, à l'endroit de la piqure.

FOURNIER et GUENOT et CLEMENT-SIMON ont vu quelquefois survenir des kystes huileux, à l'endroit de l'injection.

En 1925, NICOLAU de Bucarest décrit la *dermatite livédoïde et gangréneuse* de la fesse, consécutive aux injections intramusculaires de composés bismuthiques et due — d'après l'auteur —, à l'introduction de particules bismuthiques dans une artère fessière. Des cas semblables ont été rapportés par PETGES, JOULIA, BURNIER, BARTHELEMY, HUFSCMITT, MEYNET et BOUISSET.

En 1931, A. CARTEAUD et BURNIER publient dans les *Annales des Maladies Vénériennes* un cas d'embolie fessière survenue à la suite d'une injection de sel solu-

ble de bismuth et analysent le mécanisme qui est à l'origine de cet accident. Ces auteurs sont d'accord pour attribuer la cause à deux facteurs : d'une part le véhicule huileux et d'autre part le bismuth-métal lui-même. Le véhicule huileux pénétrant dans les artérioles, même si l'injection a été pratiquée dans des conditions techniques impeccables, est pour une grande part la cause des troubles cutanés et ischémiques. Le bismuth est très irritant pour l'endothélium artériel et peut provoquer, à lui seul, des lésions « d'endartérite caustique ». (NICOLSKY et NICOLAU). Cette endartérite se produit surtout lorsque le médicament a pénétré à proximité du bout périphérique de l'artère en cause, là où, du fait du calibre étroit du vaisseau, la circulation se trouve ralentie.

L'embolie artérielle est favorisée également par la présence de sclérose péri-artérielle, laquelle, fixant les vaisseaux, les empêche de se dérober devant l'aiguille ainsi que cela se fait en tissu sain. Il est donc préférable à ce point de vue, d'éviter de piquer les régions indurées ou présentant des nodosités. De tels accidents sont, heureusement, très rares. A. CARTEAUD et BURNIER nous citent deux cas observés sur 14.268 cas d'injections intra-musculaires bismuthiques.

LES ACCIDENTS GÉNÉRAUX OU A DISTANCE. — qui peuvent s'observer à la suite des injections bismuthiques, sont assez nombreux mais rarement d'une gravité qui demande la cessation définitive du traitement.

Il est classique de citer parmi ces accidents le *liseré bismuthique*, qui a vrai dire n'est pas un accident

proprement dit, mais un inconvénient qui tient au fait que le bismuth s'élimine par la salive et se dépose au niveau de l'insertion des dents. L'inconvénient ne présente qu'une importance d'ordre esthétique. Du reste, actuellement on peut éviter l'apparition de ce signe révélateur du traitement bismuthique. C'est ainsi que les bains de bouche prolongés avec des solutions d'ozonides terpéniques, empêchent son apparition ou tout au moins le réduisent à sa plus faible intensité.

Toutefois le liseré peut être le point d'appel des gingivites, qui ultérieurement peuvent se transformer en stomatites, quoique le grand rôle dans ces accidents doit surtout être attribué au mauvais état de la dentition et à l'insuffisance de l'hygiène bucale. Mais ici encore le terpène ozonisé marque un grand pas dans la thérapeutique stomatologique et son usage évite ces inconvénients (Dr. P. RIALLAND, thèse de Paris 1937).

La date de l'apparition du liseré gingival est ultérieure à celle du passage du bismuth dans la salive. Il peut quelquefois paraître dès le lendemain, mais le plus souvent on le voit après la cinquième ou sixième piqure.

On le constate, en premier lieu, au niveau de la gencive inférieure (incisives, canines et molaires), formant un encadrement « gris, bleuté, discret et fin ».

Les *agacements des dents et les douleurs maxillaires* ne se voyent que très rarement. Elles sont surtout l'apanage des sels injectables par la voie intra-veineuse (BERNARD, DE GRAEVE, PAUTRIER).

La *stomatite bismuthique*, de beaucoup l'accident

le plus fréquent, a été signalée pour la première fois par DALCHÉ et VILLEJEAN et BALZER, au cours de leur expérimentation sur les animaux. Les premières observations cliniques sont dûes à SAZERAC et LEVADITI. Ensuite suivent les observations de FOURNIER et GUÉNOT qui décrivent la stomatite bismuthique et la compare à la stomatite mercurielle (Annales de l'Institut Pasteur). Ces auteurs considèrent la stomatite bismuthique d'une gravité moindre sur le terrain clinique que celle qu'accompagne la stomatite mercurielle : état général satisfaisant, salivation moins importante, haleine moins fétide, élément douleur moins prononcé.

JEANSELME, DUCREY, H. MULLER, confirment les constatations de FOURNIER et GUÉNOT. AZOULAY décrit trois formes de stomatite : partielle, moyenne et grave. MILLIAN *et* PERIN décrivent deux stades : celui de la pigmentation, caractérisé par l'apparition sur le bord des gencives d'un liseré brun, ressemblant au liseré de Burton, suivi de celui de l'inflammation, se manifestant par du ptyalisme, fétidité de l'haleine et aussi par la gingivite localisée, généralisée ou ulcéreuse. Les ulcérations peuvent être circonscrites et superficielles, ou bien couvertes d'un enduit blanchâtre ; elles intéressent les joues, la langue, les lèvres ou les amygdales. L'orifice du canal de Sténon est d'apparence normale. La tuméfaction ganglionnaire est variable. Enfin, on peut observer, la stomatite diffuse, rappelant la stomatite mercurielle, mais à pronostic plus bénin. A côté de ces signes, il faut noter : l'apparition brusque, la dysphagie et parfois le trismus.

La stomatite guérit en 10-15 jours, le plus souvent sans s'accompagner d'albuminurie. Sans être d'une grande gravité, la stomatite présente encore à l'heure actuelle un inconvénient assez marqué de la médication bismuthique. C'est cet accident que nous avons voulu éviter — entre-autres, — en employant une quantité plus réduite de bismuth, dans les observations qui vont suivre.

« La fréquence de ces accidents, disent MILIAN et PERIN, serait réduite par l'emploi de doses moindres ou plus espacées, mais il resterait à déterminer si l'action thérapeutique du produit n'en serait pas diminuée ».

En ce qui concerne l'action curative, la pratique a démontré que les doses réduites ou espacées, n'empêchaient pas l'effet thérapeutique de se produire à la fois sur le terrain clinique et sérologique, grâce à la résorption lente du bismuth.

Les *troubles rénaux* le plus fréquemment observés sont la polyurie, l'albuminurie et la néphrose bismuthique.

La polyurie peut varier entre 2 et 3 litres par jour, apparaît après quelques injections, est de courte durée et coïncide avec une urée sanguine normale. Les recherches les plus complètes sur ce sujet sont celles de BLUM (C. R. de la Soc. de Biologie, 1923).

L'albuminurie peut être légère et passagère, ou bien présenter une importance inquiétante.

LEVY-BING cite le cas d'une albuminurie de 1 gr. 50 à 2 gr. % cédant après cessation du traitement. D'a-

près BLUM, le bismuth peut occasionner des albuminuries plus sérieuses, avec présence de cylindre hyalins ou granuleux. D'autres cas ont été cités par grand nombre d'auteurs, qui considèrent l'albuminurie comme un signe d'intoxication bismuthique.

FOURNIER et CLEMENT SIMON attirent l'attention sur la coïncidence qu'il peut y avoir entre une lésion rénale spécifique et une albuminurie bismuthique, et dans ce cas malgré la continuation du traitement bismuthique, on assiste à la disparition de l'albuminurie.

Quoiqu'il en soit, il est certain que le bismuth peut léser le filtre rénal. La constante d'Ambard subit très fréquemment des changements profonds (BLUM). L'examen du sédiment urinaire nous fournit également des précieux renseignements.

Il est donc nécessaire qu'une surveillance rénale constante soit observée sur les sujets soumis à la bismuthothérapie.

A côté de ces accidents, il faut citer les :

— *accidents gastro-intestinaux* extrêmement rares, se caractérisant par des douleurs abdominales et de la constipation alternant avec de la diarrhée, signalés par DUCREY, MILIAN et JOLTRAIN ;

— *les accidents cutanés* qui seraient plus fréquents chez les malades intolérants à l'arsenic et au mercure, et ayant déjà présenté, au cours de ces traitements, des érythrodermies.

La première observation d'érythrodermie bismuthique fut signalée par LORTAT-JACOB et ROBERTI au premier congrès de Dermatologie de Paris en 1922. HUDE-

LO, CLEMENT-SIMON et RICHON, citent un cas d'érythrodermie bismuthique avec bon état général et LEVY-FRAENKEL un érythème scarlatiniforme purpurique inguinal.

Ces accidents seraient dûs — en grande majorité — à une sensibilité particulière de l'organisme intéressé, qui entre dans le cadre de la sensibilité anaphylactique, ou bien à une intoxication par le métal ou, enfin, à un réveil de microbisme latent.

GOUGEROT et PEYRE dans leur étude de « l'Anaphylaxie et Sensibilisation au bismuth », ont fait l'épreuve du choc humoral aux malades intolérants au bismuth, en leur injectant une quantité minime de sel soluble. Ils ont constaté une chute de la tension artérielle et une instabilité leucocytaire pendant l'heure qui suit l'injection.

GOUGEROT et PEYRE ont également mis en cause l'intoxication bismuthique. Ils relatent l'observation d'un hérédo, bronchitique, à foie sensible, ptosique qui a fait plusieurs érythrodermies mercurielles, qui refait son érythrodermie après quatre injections de bismuth et laquelle disparaît après suspension du traitement. Il s'agit d'intoxication à localisation variable suivant la sensibilisation préalable de chaque malade.

La question du zona bismuthique n'a pas été tranchée. SEZARY estime qu'il s'agirait d'un réveil du virus zostérien qui agirait comme l'arséno-benzol vis-à-vis de certains agents infectieux, par *biotropisme*, suivant la conception de MILIAN.

SCHULLMANN l'attribue à la syphilis même.

Il faut citer parmi les accidents, *la céphalée, la grippe bismuthique, les troubles hématologiques* avec leucopénie et lésions buccopharyngée, *l'agranulocytose* et *l'asthénie bismuthique* qui peut revêtir des caractères inquiétants pouvant amener à la suppression du traitement bismuthique. (EMERY, RASIS et MORIN). Enfin citons la possibilité de *troubles visuels*, consécutifs à une injection intramusculaire bismuthique — lesquels — à vrai dire sont rarissimes. Le premier cas a été publié par DUPUY-DUTEMPS, BURNIER et Paul BLUM en 1931.

En 1933 A. LEVY-BING et A. CARTEAUD ont fait connaître un deuxième cas dans les Annales des Maladies Vénériennes.

Ces auteurs ont constaté à la suite d'une injection intramusculaire de bismuth effectuée dans des conditions techniques rigoureuses, l'apparition d'une amblyopie transitoire et partielle, dûe, probablement, à un spasme artériel.

Des *phénomènes pulmonaires* sans gravité peuvent suivre une injection intramusculaire de bismuth faite dans des conditions techniques irréprochables, le plus souvent rencontrés avec les campho-carbonates de bismuth solubles dans l'huile.

Ces accidents de gravité et fréquence variables, sont le plus souvent dûs à une forte imprégnation bismuthique. L'utilisation des fortes doses de bismuth risque souvent de hâter leur apparition. Ici, comme ailleurs, le vieil adage : « Primum non nocere » doit nous conduire et nous croyons pouvoir démontrer par

les observations qui vont suivre que l'utilisation des petites doses de bismuth ne diminue pas l'effet thérapeutique de la médication, tout en nous préservant de ses accidents.

Nous croyons également que cette action thérapeutique a été renforcée par l'adjonction de lipoïdes et de traces de cuivre et de mercure.

Mais avant de passer à ce chapitre il nous faut dire un mot de la *bismuthorésistance*.

Le premier cas typique fut remarqué et étudié en 1922 par LORTAT-JACOB et ROBERTI. Plusieurs opinions ont été émises par les auteurs, sur la cause de cette manifestation. Dans le Journal Médical Français de 1923, MILIAN définit la résistance médicamenteuse comme étant « la propriété naturelle ou acquise qu'ont certains parasites de résister, *in vivo*, à la destruction par une substance chimique déterminée ».

M. GOUGEROT croit à une race spéciale de spirochètes résistant à telle ou telle autre médication. FOURNIER et SCHWARTZ admettent deux variétés de tréponèmes

Tel est également l'avis de LEVY-BING.

D'autres auteurs attribuent la bismuthorésistance au malade même, indépendamment du parasite.

Rappelons enfin, l'observation déjà citée de J. NICOLAU, C. PETOURAUD et P. DUGOIS, bismutho-résistance apparente durant un traitement par un bismuth-oléosoluble, qui a cédé à un traitement par un bismuth insoluble et qui n'était qu'une oléo-bismuthorésistance.

ACTIONS DES LIPOIDES.

Les lipoïdes ont été surtout étudiés dans l'extrait éthéré du cerveau à cause de leur abondance dans cet organe. Leur existence a été révélée dans tous les organismes, dans les tissus, dans toutes les sécrétions. Du point de vue chimique, ces lipoïdes phosphoriques sont tous des dérivés de l'acide glycérophosphorique.

Des travaux remarquables ont été consacrés à leur étude et ont fait ressortir leur rôle et leur importance en physiologie et en pathologie, — notamment la place qu'ils occupent dans le mécanisme des échanges cellulaires.

En thérapeutique, SERENO et ses collaborateurs en Italie, GILBERT et FOURNIER, DESGREZ en France, ont montré leur fonction excitatrice et régulatrice des échanges nutritifs, leur pouvoir de provoquer une intense néoformation de globules sanguins et d'empêcher la déperdition des phosphates.

LEMOINE, de Lille insiste beaucoup sur leurs actions antitoxique et anti-infectieuse. Le mécanisme de ces propriétés biologiques a été mis en lumière par M. DROUIN, qui, étudiant « les modifications apportées au rythme de l'imbibition des tissus musculaires et cutanés par l'adjonction des lipoïdes aux solutions stanneuses », a montré en plus qu'elles favorisent grandement le phénomène d'absorption.

Dans sa thèse, L. SAJOUS, publie 21 observations de malades traités par une petite quantité de mercure

renforcée par l'adjonction de lipoïdes. Les résultats sont très satisfaisants et il les attribue en partie à ces derniers.

HUDELO, DROUIN, reprochant aux métaux leur dose thérapeutique qui voisine trop souvent avec la dose toxique, ont imaginé d'associer le métal spécifique aux lipoïdes pour obvier à cet inconvénient et pour donner au métal une valeur thérapeutique plus stable. C'est cete même idée qui nous a guidé à l'association du bismuth aux lipoïdes.

Mais le rôle des lipoïdes dans l'organisme est multiple ; ils fixent les anesthésiques ; ils réagissent avec les vénins pour donner des hémolysines ; ils commentent aux oxydations organiques ; ils jouent dans la croissance un rôle aussi nécessaire que mystérieux ; ils font partie intégrante des anticorps. Les hystologistes estiment que les mitochondries en contiennent en grande partie et ils attribuent à ces granulations, toutes les fonctions de la cellule : l'élaboration des grains de sécrétion, des granulations pigmentaires, la formation du glycogène, etc. OVERTON considère les lipoïdes, comme constituant la membrane cellulaire et réglant, à ce titre, les relations de la cellule avec le milieu extérieur. REGAND attribue aux lipoïdes la fonction de fixer d'une manière élective, les substances qui sont utiles au fonctionnement de la cellule.

Tel est également l'avis de MULON, LINOSSIER. Notons, enfin, que LANDSTEINER et EHRLICH se sont demandés si le pouvoir bactéricide de l'organisme n'est pas attribuable à la présence des lipoïdes.

Il est incontestable, — pour revenir aux considérations thérapeutiques — que l'injection des lipoïdes déclanche dans l'organisme un phénomène de grande importance, celui de l'*action antigénique* (BANG, FORSMANN, FRAENKEL, ACHARD, LINOSSIER), caractérisée par une importante formation d'anticorps.

Le rôle de la lécithine et de la cholestérine dans les maladies infectieuses a été depuis longtemps démontré. On sait que le processus de l'immunisation est déclanché par la propriété de l'organisme infectant de provoquer, au sein de l'organisme infecté, le développement d'anticorps capables de le paralyser. Par l'injection des lipoïdes chez l'animal on peut produire expérimentalement une réaction BORDET-GENGOU-WASSERMANN positive. Or, cette réaction n'est que la traduction d'un état de veille de l'organisme, ou si l'on préfère, l'expression de sa *défense immuno-biologique*.

On voit tout de suite, l'importance d'un tel phénomène non spécifique dans un traitement parasiticide.

Mais, passons de ces considérations générales à des expériences se rapportant plus spécialement à l'élément Bi-métal.

NICOLAU, LEVADITI, YAMANOUCHI, BRIMONT, NAVARRO-MARTIN et KNAFFL VON LENZ ayant fait des recherches sur l'atoxyl et sa transformation en trypanoxyl en présence de substances albuminoïdes ont amené LEVADITI à faire des recherches du même ordre avec le bismuth. Les résultats ont présenté une grande analogie avec ceux obtenus avec l'atoxyl. En effet, il constate que le tartro-bismuthate-sodico-potassique, efficace dans la spirillose

des poules, la syphilis expérimentale du lapin, la syphilis humaine et dans certaines trypanomiasés, est dépourvu de propriétés parasitocides *in vitro*. En effet, des spirilles introduits dans une solution de tartro-bismuthate correspondant à 1 gr. ou 2 gr. de sel %, conservent leur vitalité autant que s'ils étaient dans une solution salée isotonique. Il en est de même du bismuth métallique, de l'oxyde de bismuth et de la plupart des sels bismuthiques ; leur action *in vitro* est inexistante.

En mélangeant une solution de tartro-bismutate à un volume équivalent de protéines (extrait hépatique frais du lapin), LEVADITI constate qu'après un séjour de 3 à 4 heures à 7°, ce mélange, primitivement inactif, immobilise, puis détruit les trypanosomes et les spirilles *in vitro*. Il s'agit bien d'une destruction totale, puisque des souris qui reçoivent en injection sous-cutanée une solution de tartro-bismuthate ainsi mélangée et contenant des spirilles, restent indéfiniment à l'abri de l'infection. Les doses de substances albuminoïdes pour obtenir cette action parasitocide sont minimales. Il en résulte que les sels de bismuth, incapables de détruire les trypanosomes et les spirilles à certaines concentrations, deviennent fortement parasitocides *in vitro*, dès qu'on les met en présence d'un extrait hépatique frais, ou de fragments de foie, à la température de 37°. Il se forme dans ces conditions, un dérivé bismuthique nouveau, que LEVADITI appelle *Bismoxy*l.

D'autres tissus sont capables de transformer le bismuth en bismoxy : tels le poumon, le cerveau, le rein, les capsules surrénales, l'ovaire, la rate, le thymus, et à

un degré moindre, le muscle. A l'encontre des dérivés cellulaires, le sang total défibriné, les hématies lavées et le sérum sanguin sont incapables de transformer les sels bismuthiques en bismoxyl. Seuls les extraits tissulaires paraissent capables de provoquer cette transformation.

Dans la constitution du bismoxyl, il entre d'une part l'élément bismuth et d'autre part le complexe colloïdal de nature protéique, fourni par l'extrait tissulaire et que LEVADITI appelle : Bismogène.

Mais les recherches de LEVADITI sur l'action du bismoxyl ne s'est pas résumée aux trypanosomiasmes et spirilloses. De nombreuses expériences ont été réalisées pour préciser les effets curatifs du bismoxyl dans la syphilis. Les résultats enregistrés ont été des plus intéressants.

« L'action curative a été surprenante, — nous dit l'auteur —. Les spirochètes ont disparu dès le lendemain, les lésions se sont améliorées à vue d'œil, leur cicatrisation, suivie de guérison complète, sans récive, s'est opérée rapidement ». Et il continue : « Il nous semble juste d'admettre que dans la thérapeutique antisyphilitique par le bismoxyl, deux facteurs interviennent : d'une part, le *métal agissant à des quantités infinitésimales*, d'autre part, *les colloïdes protéiques*, remplissant le rôle d'un réactivant à l'égard de ce métal.

Ainsi, *la protéinothérapie, combinée à la bismuthothérapie, améliore manifestement l'action curative du médicament*. Nous sommes persuadés que l'organisme n'utilise qu'une partie minime de métal injecté. Il y a

donc tout avantage à administrer ces complexes déjà préparés, au lieu d'obliger les tissus à les élaborer eux-mêmes, aux dépens d'un sel bismuthique quelconque ».

Les effets thérapeutiques du bismoxyl dans la syphilis humaine ont été constatés par FOURNIER, GUENOT, SCHWARTZ, YOVANOVITCH sur près de 100 malades et les résultats obtenus furent des plus encourageants.

LEVADITI termine son étude du bismoxyl en concluant que ce nouveau composé bismuthique détermine chez l'homme la destruction des tréponèmes, une cicatrisation rapide des accidents et surtout des modifications favorables, précoces et durables des réactions humérales.

ROLE DES TRACES DE MERCURE ET DE CUIVRE.

LE MERCURE est la médication antisyphilitique la plus anciennement connue et qui aït subsistée à travers les siècles. Il a été utilisé et continue de l'être — sous des formes et par des voies diverses. Mais si son efficacité reste indéniable, sa toxicité en limite les doses, les symptômes de l'intoxication mercurielle présentant une gravité beaucoup plus accentuée que celle de l'intoxication bismuthique. Son efficacité thérapeutique est moins rapide à se manifester que celle de l'arsenic ou du bismuth. Nombreuses ont été les controverses qui ont opposé les auteurs voulant expliquer l'action du mercure. Quel est son rôle dans l'organisme infecté par le tréponème? Comment agit-il dans sa lutte contre ce parasite? A-t-il un pouvoir tréponémicide direct ou bien ne produit-il qu'une réaction défavorable de l'organisme vis-à-vis du tréponème ?

Les auteurs allemands BRUNAUER, SCHUMACHER et KOLLE, essayent de répondre à ces questions en analysant du point de vue chimio-biologique les processus qui peuvent se produire: action primaire tréponémicide, renforcement des moyens de défense de l'organisme, action toxique sur le protoplasma de nature à rendre celle-ci inapte à l'adhésion spirochétique après que l'élément mercure-albuminoïde ait agit sur la puissance de multiplication de la cellule...

KOLLE émet l'hypothèse qui attribue au mercure une action destructrice des infiltrats syphilitiques, ce qui sti-

mule l'organisme à une régénérescence cellulaire et accroît son pouvoir de défense.

SCHUMACHER combat l'idée d'une action directe tréponémicide. D'après lui, la spirochéta-pollida constituée principalement d'albumine basique, ne peut être que très peu attaquée par le mercure. Par contre, la cellule protoplasmique, riche en acide nucléinique, présente une affinité pour le mercure telle, que la quantité de ce métal se trouvant dans l'organisme peut avoir une action toxique sur elle avant d'avoir même touché le tréponème. Il conclue en faveur de l'hypothèse attribuant au mercure un pouvoir excitant des cellules de défense et préconise l'emploi de petites doses de mercure associées à un tréponémicide, tel que le bismuth ou l'arsenic. Il se base sur des constatations cliniques et sur la loi de l'excitation de ARNDT-SCHULTZE, qui lui permet de considérer le mercure comme un élément activant du protoplasma.

SCHADE et V. DURING considèrent le mercure comme un catalyseur et déclarent que même dans les cures énergiques de Hg., la concentration du Hg utilisé par l'organisme est très petite.

Aussi fragiles que ces théories puissent paraître, il semble certain que l'adjonction au bismuth de traces de mercure, renforce l'action du premier par un phénomène de catalyse et met l'organisme *dans des meilleures conditions de défense*.

LE CUIVRE est un élément constant de l'organisme normal. Dès 1848, MILLION constate sa présence dans le sang, dans la proportion de 0,5 à 2,5 pour 100 des cen-

dres. DESCHAMPS, RAOULT et BRETON signalent sa présence dans plusieurs analyses de tissus humains.

LEHMANN, GAUTHIER, FREDERIQ ont complété ces recherches.

J.S.M. HARGUE a suggéré que la vitamine A., dans les graisses était un composé colloïdal de cuivre. WADDEL, STEENBOCK et HART ont montré en 1929, la spécificité du cuivre en tant que métal susceptible d'accroître l'action du fer dans la cure de l'anémie du rat. FLINN *et* INNOYE ont mis en évidence l'augmentation de la capacité respiratoire du sang des animaux recevant un supplément de cuivre dans leur ration alimentaire. Le cuivre injecté en quantité minime présente la même propriété de *catalyse* que le mercure utilisé dans les mêmes conditions. Sur le sulfate de cuivre des travaux ont été faits, mais dans un autre ordre d'idées, par VIDAL, FARNIER, DE HERAIN, MANTE et récemment par CLEMENT-SIMON, LANGLET et A. LEVY-FRAENKEL.

TERRIER, dans sa thèse, nous montre la parfaite tolérance des cellules pour les solutions cuivrées et admire l'action eutrophique du sulfate de cuivre, «ce toxique de la cellule que ne cesse de vanter le Dr. R. GAUTHIER». Il étudie l'affinité de la cellule hépatique pour le cuivre. « Cette notion domine toute la question de l'aciton thérapeutique dit-il, de ce médicament qui nous apparaît comme un excitant type du rôle antitoxique du foie ».

Mais revenons à l'action catalytique du cuivre, celle qui intéresse le plus la composition de notre médication.

Dans la Revue Scientifique de 1911, F. PORCHET de

Lausanne étudie l'action excitante des réactions chimiques et biologiques du cuivre. Après avoir analysé son action catalytique dans les réactions chimiques, les expériences de SABATIER et SENDERENS et celles de EHRENHAFT, il passe à l'étude du rôle excitant du cuivre, des réactions biologiques.

« De très beaux travaux, écrit PORCHER, ont montré que nombreux organismes inférieurs uni ou pluricellulaires sont remarquablement sensibles à l'action des traces de cuivre disséminées dans l'eau. Or, c'est une chose connue depuis longtemps que les poisons les plus redoutables peuvent, à faible dose, servir de remède ; ce principe a déjà été énoncé au début du xiv^e siècle par PARACELSE, créateur de la chimie médicale. Les sels de cuivre n'échappent pas à cette règle, mais bien au contraire, dans certaines conditions de concentration, *ils produisent sur l'activité de la cellule vivante une action excitante, — ou si l'on préfère — catalytique, parfaitement caractérisée* ».

Pour nous démontrer cette action catalytique, l'auteur nous donne le résultat de ses recherches personnelles. Il commence par étudier l'action du cuivre sur un organisme unicellulaire : le saccharomycee ellipsoïdens, c'est-à-dire la levure qui provoque la fermentation alcoolique du moût. Divisant en plusieurs lots du moût stérilisé puis ajoutant à chacun d'eux respectivement des quantités de sulfate de cuivre cristallisé allant de 1/10 mgr. à 10 mgr. de sulfate de cuivre par litre de moût, il constate, après ensemencement homogène, que

le sel de cuivre hâte le début de la fermentation et active celle-ci.

Mais cette excitation n'est pas proportionnelle à la quantité de cuivre ajouté sous forme de sulfate. Il existe une concentration optima, correspondant à 1-2 mgr. par litre, au-dessous de laquelle l'excitation diminue, tandis qu'au dessus l'action toxique des sels de cuivre se manifeste par un ralentissement de plus en plus accentué de la fermentation.

L'auteur passe ensuite à une deuxième expérience. Il place des œufs de grenouille, ayant le même âge, les uns dans l'eau distillée ne renfermant pas de traces de cuivre, les autres dans des solutions diluées de sulfate de cuivre. Il constate que ce sel active le développement embryonnaire et hâte l'éclosion des larves. A la concentration de 1 à 2 milligrammes de sulfate de cuivre par litre, l'avance dans l'éclosion est de deux à trois jours sur une durée de huit à douze jours depuis la mise en expérience.

Un troisième groupe d'expériences effectuées en collaboration avec le Professeur CHUARD dans le domaine des végétaux supérieurs est venu confirmer cette action catalytique du cuivre. En introduisant dans la vigne, par divers traitements, des traces de cuivre diffusant insensiblement dans toutes les cellules de l'organisme végétal, ils démontrent la production au niveau de la cellule d'une excitation des réactions biologiques. En choisissant des plantes pour lesquelles l'action anti-cryptogamique des sels de cuivre ne puisse pas entrer en considération, ils constatent, par l'observation directe

et par la recherche analytique, que les fruits d'arbustes traités aux sels de cuivre, présentent une maturation plus hâtive et une richesse en sucre, (en amidon pour les tubercules), plus grandes que celles observées sur les plantes témoins non traitées. Ces recherches poursuivies pendant quatre années sur différents arbustes, ont démontré qu'il ne s'agit pas là d'une action purement chimique du cuivre sur la chlorophylle, comme pourrait le faire croire, par exemple, la verdeur persistante en automne des feuilles de vigne traitées aux sels de cuivre, mais bien *une excitation de l'activité cellulaire* de toutes les parties de l'organisme végétal.

Nous voyons donc que le sulfate de cuivre à petites doses joue un rôle catalytique aussi bien dans le règne animal que végétal. Son introduction dans l'organisme humain déclenche le même phénomène d'excitation du phénomène de multiplication cellulaire et de défense leucocytaire.

Rappelons enfin, pour terminer, que Ch. RICHET a montré le rôle de catalyseur du sulfate de cuivre dans ses expériences sur la fermentation lactique.

OBSERVATIONS

Obs. I. — (Disp. Mun. de Puteaux). — G. TAHAR, 35 ans, terrassier, se présente le 29 décembre 1936 pour une ulcération du fourreau de la verge, qui date depuis 8 jours. Induration en carte de visite. Adénopathie avec gros ganglions à droite. Ultra = +.

A eu, — il y a quatre ans — un chancre à la même place qui est disparu au bout de 15 piqûres intra-musculaires et intraveineuses. Aurait eu à l'époque une prise de sang positive (?). Ne s'est jamais soigné depuis. Réflexes normaux. Urines normales.

Le 29 décembre 1936 = Hecht = —, Meineicke = —, Kahn = —.

On lui institue le traitement lipo-bismuthique.

Au bout de la quatrième injection, l'ulcération commence à s'effacer, les ganglions perdent de leur dureté. A la fin de la première série (12 injections) il ne persiste aucun symptôme. L'ulcération a disparu, les ganglions sont redevenus normaux.

Le 9 février 1936 = Hecht = —, Meinicke = —, Kahn = —.

Après un repos de 3 semaines le malade revient. Sérologie et clinique négatives. Très bon état général. On continue le traitement.

Obs. II. — (Disp. de l'Hôp. Saint-Louis). — G.. Germaine, sans profession, présente le 4 juillet 1936, un chancre S érosif de la grande lèvre droite de la gran-

deur d'une lentille. Induration légère. Pas de ganglions anormaux.

Le 4 juillet 1936, $BW = 8$, $H = 8$, $D = 8$, $K = -$.

On lui administre le jour même une injection de bismuth-lipoïdique qu'on répète deux fois par semaine jusqu'à concurrence de 12.

L'accident primitif commence à s'effacer au bout de la troisième piqûre, et à la fin de la série nous ne trouvons plus aucune trace de l'érosion présentée. Après un repos de trois semaines, la malade revient avec un état général très satisfaisant. L'examen clinique est négatif. La sérologie se montre également négative. On reprend le traitement, mais la malade néglige de revenir régulièrement.

Le 9 février 1936, après un traitement irrégulier, elle présente un $BW = 8$, $H = 8$, $D = 8$ mais le $K = +$.

Après lui avoir montré les dangers qu'une telle négligence dans le traitement pourrait présenter, la malade revient de nouveau régulièrement. Une nouvelle série nous donne un $K = -$. Nous avons suivi cette malade jusqu'au 10 novembre 1937. La clinique et la sérologie se sont maintenues négatives dans un état général des plus satisfaisants. Aucun accident ou incident à signaler.

Obs. III. — (Disp. de l'Hôp. Saint-Louis). — S... Germaine, 22 ans, ouvreuse, se présente le 20 mars 1937, pour une prise de sang. A présenté il y a 5 mois une roséole et un BW. positif. Traitée irrégulièrement et insuffisamment, elle demande examen et traitement.

L'examen clinique se montre négatif. Aucun accident cutanéomuqueux. Pas d'adénopathie. Poumons et cœur normaux. Urines normales.

Le 20 mars 1937 les $BW = 0$, $H = 0$, $D = 0$, $K = ++++$.

On lui administre une série de douze injections de bismuth-lipoïdes. Après un repos de 3 semaines à partir de la douzième injection, la malade revient.

L'examen clinique se montre négatif. Les $BW = 8$, $D = 8$ et $K = ++$.

On continue la médication qui est très bien supportée. Aucun accident à signaler.

Obs. IV. — (Disp. de l'Hôp. Saint-Louis, n° 123.987).
— U... Emma, 39 ans, ménagère, se présente le 3 novembre 1936, pour des éruptions vulvaires et péri-anales. A l'examen nous constatons qu'il s'agit de plaques muqueuses vulvaires et de syphilides condylomateuses de l'anus, s'accompagnant d'adénopathie des plis de l'aîne, épitrochléenne et cervicale; alopecie en clairière. La malade se plaint — en outre — de céphalée occipitale à exacerbation vespérale et ne cédant pas aux antinévralgiques. Dort très peu et d'un sommeil très agité. Poumons, cœur et réflexes normaux. Urines normales. Aucun antécédent mais éthylisme assez marqué. A eu quatre enfants dont trois premiers bien portants et le quatrième, né avant terme, mort quelques jours après sa naissance. Mari aurait eu la syphilis il y a 10 ans et aurait été traité par trois séries de piqûres intra-fessière.

res. Actuellement les examens clinique et sérologique du mari se montrent négatifs.

Fig. 1



(A gauche) U... Emma. Photographie prise le 3 novembre 1936, jour de la première injection de lipo-bismuth.

(A droite) Même malade. Photographie prise le 19 Décembre 1936, à la fin de la première série de lipo-bismuth.

Une prise de sang faite à la malade le 3 novembre 1936, donne : BW = O, H = O, D = O, K = + + + +.

Nous faisons faire le même jour une photographie de la région ano-vulvaire (voir cliché n°1). Nous lui instituons une série de douze injections de lipo-bismuth, faites à raison de deux par semaine.

Le 14 novembre 1936, après sa troisième piqûre de lipo-bismuth, la malade nous dit qu'elle dort mieux, que la céphalée s'est en grande partie dissipée et que son appétit est revenu. Les lésions commencent à s'effacer et le 21 novembre 1936, après sa sixième piqûre, les plaques muqueuses ont disparu, les condylomes se sont effacés pour ne laisser subsister que quelques plages pigmentaires arrondies et légèrement indurées. A la fin de la première série toute induration disparaît et la pigmentation pâlit. (voir cliché n° 1).

Les résultats sérologiques ont été moins rapides. A la fin de la première série, les réactions sont encore positives, mais au bout de la deuxième série, le 2 février 1937, la sérologie nous donne : BW = 8, H = 8, D = 5 et K = -.

On continue le traitement. La sérologie se négativise complètement. L'état général est excellent (Nous avons obtenu de la part de la malade une abstention réelle de tout excès de boisson). Aucun accident à signaler.

Obs. V. — Disp. de l'Hôp. St.-Louis. — B..., Marcelle, 40 ans, sans profession, se présente le 25 janvier 1936 pour des syphilides acnéïformes du dos et du cuir chevelu. Céphalée, alopecie, plaques muqueuses amygda-

liennes. Cœur et poumons normaux. Réflexes normaux. Urines normales. Aucun antécédent.

BW = 0, H = 0, D = 0, K = + + + +.

On lui institue la médication lipo-bismuthique. Au bout de la huitième piqûre, les lésions ont complètement disparu. Au bout de la douzième piqûre la sérologie nous donne :

BW = 8, H = 8, D = 6, K = + + + +.

Deux nouvelles séries de lipo-bismuth offrent le résultat sérologique suivant : BW = 8, H = 8, D = 8, K = -.

La clinique et la sérologie continuent ensuite à se maintenir négatives, avec un état général très satisfaisant et sans aucun accident.

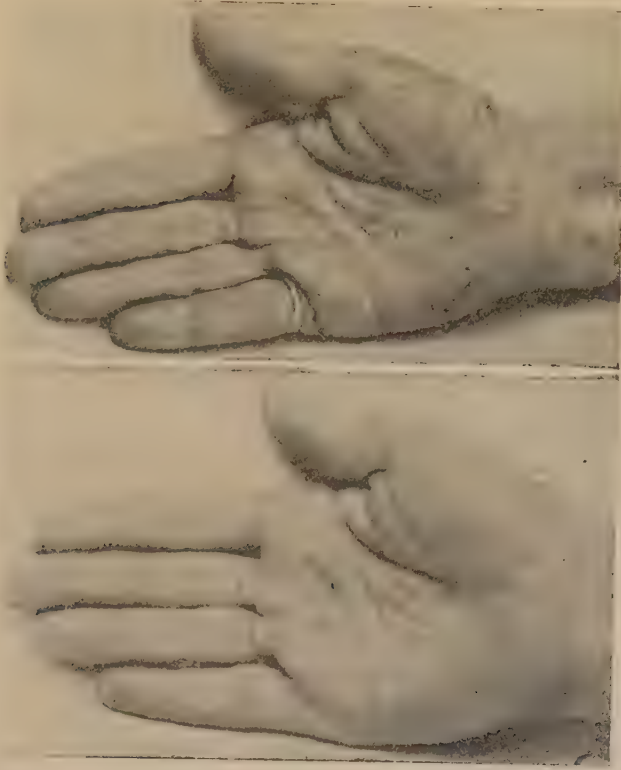
Obs. VI. — Disp. de l'Hôp. St.-Louis. — B..., Marguerite, 39 ans, sténo-dactylographe, se présente le 22 juillet 1936 pour des lésions érythémato-squameuses des paumes des mains datant de deux mois. Aucun accident sur le reste du corps. Ni céphalée, ni alopécie. Ganglions normaux. Mariée il y a 17 ans ; son mari aurait présenté deux ans après le mariage, une éruption qu'on avait diagnostiquée à l'époque d'accident spécifique secondaire, et a été soumis à un traitement antisyphilitique.

Des prises de sang, faites successivement à la malade, se sont montrées négatives jusqu'à une date où — étant enceinte de six mois — le BW s'est montré positif. Traitée pendant un an, elle fut négativée mais a cessé le traitement depuis 14 ans.

A l'examen, cœur, poumons, réflexes normaux. Urines normales.

Le jour même, les $BW=0$, $H=0$, $D=0$, $K=++++$.

Fig. 2



(*En haut*). B... Marguerite. Lésions érythémato-squameuses. Photographie du 22 juillet 1936.

(*En bas*), Même malade. Photographie du 23 septembre 1936.

On lui fait une photographie de la paume de la main droite le 22 juillet 1936 (voir cliché n° 2), et on lui institue aussitôt le traitement bismuth-lipoïdes.

Les lésions commencent à s'effacer au bout de la troisième piqure et une photo de la même main, faite à la fin de la première série le 23 septembre 1936, montre — comme on peut le voir — la disparition complète de tout élément spécifique (voir cliché n° 2).

La sérologie a été beaucoup plus lente dans ses résultats, que la clinique. Au bout de la première série, toutes les réactions se montrent encore positives, mais au bout de la deuxième série le $BW = 8$. Après la troisième série, $BW = 8$, $H = 8$. Ce n'est qu'après la quatrième que les autres réactions vont céder. Les résultats cliniques et sérologiques se maintiennent dans un état général très satisfaisant jusqu'au 24 novembre 1937, date à laquelle la malade nous a quitté, obligée par un déplacement en province.

Obs. VII. — (Disp. de l'Hôp. St.-Louis). — P..., Marie, 35 ans, sans profession, se présente le 10 mars 1936 pour syphilis secondaire floride du tronc et des membres, caractérisée par des lésions papulo-squameuses. Pas de chancre. Céphalée, légère alopecie, adénopathie cervicale.

$BW = 0$, $H = 0$, $D = 0$, $K = + + + +$.

Mise au traitement arsено-bismuthique la sérologie se maintient positive après avoir reçu 5 gr. d'arsenic. On lui institue le traitement bismuth-lipoïdes après un repos de trois semaines. Au bout d'une première série

de 12 injections, la sérologie se maintient inchangée. On recommence une deuxième série et au bout de celle-ci le $BW = 8$, le $H = 6$, le $D = 4$. le Kahn se maintient positif. On continue le traitement. L'état général est excellent. Aucun accident ne survient. Au bout de la troisième série le $BW = 8$, le $H = 8$, le $D = 8$. Le Kahn restant positif, on essaie en notre absence une médication bismuthique plus forte. Une stomatite se manifeste au bout de la troisième piqûre.

Obs. VIII. — (Disp. de l'Hôp. St. Louis). — L..., Marie, 22 ans, fille de salle, se présente le 28 juillet 1936, pour des syphilides papuleuses se caractérisant par une disposition en corymbe.

Examen général négatif. Urines normales, La sérologie donne :

$BW = 0$, $H = 0$, $D = 0$, $K = + + + +$.

On lui institue aussitôt le traitement lipo-bismuthique. Au bout d'une première série de douze injections, les lésions disparaissent complètement.

La sérologie nous donne, au bout de la deuxième série :

$BW = 8$, $H = 8$, $D = 8$, $K = +$.

On continue le traitement. Au bout de la troisième série, le $BW = 8$, le $H = 8$, le $D = 8$, et enfin le $K = -$.

Aucun accident à signaler. Etat général excellent. On continue le traitement.

Obs. IX. — (Disp. de l'Hôp. St-Louis). — G..., Félicie, 25 ans, sans profession, consulte le 13 juillet 1935 pour éruption S du thorax. On ne trouve aucune trace de l'ac-

cident primitif, ni ganglion témoin du chancre. Examen général négatif. Aucun antécédent. BW. H. D. K. = positifs.

On lui institue un traitement arséno-bismuthique, mais au bout de la troisième piqûre de campho-carbonate de bismuth, elle fait une stomatite. Après un repos, on remplace le campho-carbonate de bismuth par un iodo-bismuthate, mais une deuxième stomatite se déclare. On se contente de la soumettre au sulfarsénol.

L'éruption disparaît, la sérologie se négativise et au bout d'un repos on reprend l'iodo-bismuthate qui cette fois est mieux supporté, mais la malade se plaint d'agacements dentaires. Le mercure n'est pas mieux supporté. On lui institue alors la médication lipo-bismuthique.

Les phénomènes dentaires disparaissent, l'état général est excellent, la sérologie se maintient négative.

Obs. X. — (Disp. de l'Hôp. St.-Louis). — L..., Germaine, 30 ans, modiste, est traitée pour S sérologique, sans accidents cutanéomuqueux, par des séries successives arséno-bismuthiques. Le 3 juin 1936, elle présente un BW = 8, un H = 7, un D = 5 et un K = +.

La grande difficulté que cette malade présente est une asthésie très accentuée qui l'oblige, durant les séries bismuthiques, de cesser le travail et très souvent de garder le lit. A l'examen clinique nous découvrons une insuffisance hépatique assez marquée et un point vésiculaire douloureux à la pression.

Nous lui instituons le traitement lipo-bismuthique. L'état général s'améliore, la malade continue à vaquer

à ses occupations. Son état de mélancolie qu'elle présentait habituellement disparaît et la malade nous dit ressentir un état réel d'euphorie.

Au bout de la première série le $BW = 8$, le $H = 8$, le $D = 8$, le $K = -$.

Après un repos de trois mois, la malade revient et dans notre absence, on lui institue un traitement bismuthique simple et à haute dose.

Au bout de la troisième piqûre, la malade voit l'ancien cortège de symptômes s'installer de nouveau. A sa demande on quitte cette médication et on reprend le traitement lipo-bismuthique. L'état général s'améliore la malade reprend ses occupations.

Obs. XI. — (Disp. de l'Hôp. St.-Louis). — J..., Charlotte, 27 ans, couturière, se présente le 30 juin 1936 et demande un examen général et une prise de sang, ayant eu des rapports avec un jeune homme atteint de S.

A l'examen on ne trouve ni accident primaire, ni roséole ou éruption quelconque, mais grosses amygdales très suspectes.

Aurait perdu ses cheveux en février dernier, mais ils repoussent actuellement. Pas d'adénopathie. Pas de céphalée, dort bien. Cœur et poumons normaux. Réflexes normaux. Urines normales.

Le 30 juin 1936, le $BW = 0$, le $H = 0$, le $D = 0$, le $K = ++++$.

Mise au traitement lipo-bismuthique, la sérologie se négativise complètement après la deuxième série. On continue le traitement. Le résultat sérologique se main-

tient. L'état général est des plus satisfaisants. Aucun accident à signaler.

Obs. XII. — (Disp. Mun. de Puteaux). — D..., Eugène, se présente le 21 août 1937, envoyé par un confrère pour continuation de traitement. A présenté un accident primitif syphilitique en mai 1936. S'est très bien soigné. En mai 1937 présente un nouveau chancre que son médecin a qualifié de surinfection. Actuellement aucun signe clinique ni sérologique. Urines normales.

Le malade ne supporte pas l'arsenic. Il est assez difficile de le soigner car avec les dérivés bismuthiques employés jusqu'à présent il a fait très fréquemment des stomatites et se plaint de souffrir continuellement de douleurs dentaires et maxillaires.

On le met au traitement lipoïdo-bismuthique.

Ces agacements disparaissent. Le malade ne ressent aucune douleur, aucune fatigue et ne nous cache pas sa satisfaction.

Sérologie et clinique continuent à rester négatives.

Obs. XIII. — (Disp. de l'Hôp. St.-Louis). — L..., Violette, 18 ans, sans profession se présente le 23 février 1937, pour des lésions péri-vulvaires que nous diagnostiquons de syphilides papulo-érosives. Céphalée nocturne, alopecie, adénopathie généralisée. A l'examen clinique on découvre une insuffisance hépatique légère. La malade nous dit avoir eu un ictère à l'âge de 8 ans qui s'est accompagné de fièvre. Toute la famille serait hépatique. En plus de cela, elle présente un état géné-

ral déficient et se plaint d'être très fatiguée. Réflexes normaux. Urines normales. BW. H. D. K. = positifs.

Nous commençons le traitement et à la cinquième injection de lipo-bismuth, les lésions commencent à s'effacer. La céphalée se dissipe, la malade dort mieux.

Les lésions disparaissent ensuite complètement et après la neuvième piqûre, la malade — se considérant guérie — ne revient plus.

Deux convocations et une visite rappel du service de l'assistance sociale n'ont pu la déterminer de revenir, la malade jugeant la continuation du traitement inutile.

Obs. XIV. — (Disp. de l'Hôp. St.-Louis). — M... Maire, 49 ans, sans profession, se présente le 2 juin 1936, pour des lésions du front et de la poitrine que nous diagnostiquons de syphilides secundo-tertiaires. Examen général négatif. Ethylisme. Réflexes normaux. Urines normales. BW. H. D. K. = positifs.

On le soumet au traitement lipo-bismuthique. A la fin de la première série, toute lésion est disparue. Nous demandons à la malade de revenir au traitement après un repos de trois semaines, mais celle-ci néglige de revenir. Deux convocations et une visite rappel de l'assistance sociale ne peuvent la décider de recommencer le traitement, la malade se considérant guérie.

Les observations qui vont suivre, ont été effectuées à l'Institut prophylactique de Paris, rue d'Assas, par M. le Docteur LHUERRE qui a bien voulu me les communiquer. Elles concernent des malades traités suivant la

méthode et sous le contrôle sérologique préconisés par M. le Docteur Arthur VERNES.

Obs. XV. — (de M. le Dr. Lhuerre. — Institut prophyl. Vernes). — Fillette de 13 ans. Père serait bien portant. Mère morte il y a 4 ans de ... ? Deux frères morts en bas âge. Adressée pour examen sérologique.

La sérologie se montrant positive, on la met, en janvier 1934, au traitement spécifique en alternant sels de bismuth et d'arsenic, sans interruption de traitement, jusqu'en juillet 1934. La sérologie d'abord à 98, descend à 40. Traitement par sirop Hg. pendant les vacances. La malade est revenue seulement en octobre 1934. A ce moment, la sérologie est remontée à 55.

On reprend les injections bismuthiques et trois mois après, la sérologie atteint 24, mais remonte à 36 après un traitement arsenical.

On recommence les injections de sel bismuthique qui avait agi antérieurement. Après quatre semaines de traitement, la sérologie est encore à 35.

A ce moment on essaie la médication lipo-bismuthique. Au bout de 6 injections, l'indice photométrique descend à 22. Six nouvelles injections font descendre cet indice à 17. On continue le traitement.

Obs. XVI. — (de M. le Dr. Lhuerre. Institut Prophyl. Vernes). — Femme de 34 ans. Aucun antécédent spécifique reconnu par la malade. Aucun signe clinique de spécificité. Est adressée pour un examen de sang au point de vue tuberculose. La malade a fait, il y a dix ans, une fausse-couche de 5 mois.

Le premier résultat sérologique présentant des caractères spécifiques, une seconde séro-réaction est pratiquée pour contrôle, une semaine après. La spécificité étant confirmée, la malade est mise au traitement lipo-bismuthique.

L'indice photométrique descend de 55 progressivement à 31 et au bout de la septième injection il est à 19. On continue le traitement.

Obs. XVII. — (de M. le Dr. Lhuerre. Institut Prophyl. Vernes). — L..., J..., 34 ans, est soigné pour S sérologique. On commence par une série de lipo-bismuth (13 injections) qui fait descendre l'indice photométrique de 55 à 19. On continue par un traitement arsenical qui fait baisser le degré syphilimétrique à 6. Six injections de lipo-bismuth maintiennent le résultat. Suit une cure mercurielle et arsenicale. L'indice photométrique est à 5. Une nouvelle série de lipo-bismuth le fait descendre à 3. On continue le traitement.

Obs. XVII. — (de M. le Dr. Lhuerre. Institut Prophyl. Vernes). — L..., S..., 17 ans, est soignée pour des syphilides ano-génitales. Six injections de 914 font descendre l'indice photométrique à 14. Le 30 novembre 1935 on continue par une cure de lipo-bismuth. L'indice descend de 14 à 0.

Obs. XIX. — (de M. le Dr. Lhuerre. Institut prophyl. Vernes). — G..., F..., 42 ans, est traitée pour S depuis 1914 d'une façon irrégulière. Le 10 oct. 1936, la réaction syphilimétrique de Vernes indique un degré

photométrique à 45. Dix injections de lipo-bismuth font descendre l'indice photométrique à 30. Une cure mercurielle fait remonter cet indice à 38, mais une nouvelle cure de lipo-bismuth redescend le degré syphilimétrique à 31. On fait suivre cette cure par une cure arsenicale. L'indice oscille entre 31 et 30. Neuf nouvelles injections de lipo-bismuth font baisser l'indice à 23. On continue le traitement.

Obs. XX. — (de M. le Dr. Lhuerre. Institut prophyl. Vernes). — B., F..., 49 ans, présente des lésions cutanées suintantes de l'espace interfessier et une anthropathie du poignet droit. Pas de S avouée. Le 14 novembre 1936, l'indice photométrique est à 45. On le soumet au traitement lipo-bismuthique. Au bout de la quatrième piqûre l'indice photométrique est à 38, pour descendre ensuite à la onzième piqûre à 21 et pour montrer enfin au bout de la seizième une densité optique de 9. On continue le traitement.

Obs. XXI. — (de M. le Dr. Lhuerre. Institut prophyl. Vernes). — V..., B..., 55 ans, présente depuis septembre 1935, une ostéïte spécifique de la jambe droite. A l'auscultation on découvre un double souffle aortique de grosse intensité. BW = ++++.

A été traité pour un ulcère du pied en 1934 par le cyanure de mercure.

Le 28 juillet 1936 l'indice photométrique est à 57.

Une cure de lipo-bismuth de sept injections le fait descendre à 44, mais une cure mercurielle le fait mon-

ter à 54. Une nouvelle cure de lipo-bismuth fait descendre l'indice à 37, mais le résultat ne se maintient pas et l'indice remonte à 47. On continue le traitement.

Obs. XXII. — (de M. le Dr. Lhuerre. Institut prophyl. Vernes). — S..., D..., 46 ans, est soigné pour S récente. Une cure de 17 injections de lipo-bismuth est instituée. Pendant les cinq premières injections, on constate que l'indice photométrique monte légèrement — de 67 à 69 — pour redescendre ensuite très vite et marquer à la treizième injection 41 et à la dix-septième : 35. On continue le traitement.

Obs. XXIII. — (de M. le Dr. Lhuerre. Institut prophyl. Vernes). — H..., M..., 24 ans, demande une séro-réaction de sécurité. Pas de S avouée. Le 22 mai 1937, l'indice phonométrique est de 9 centièmes. Six injections de lipo-bismuth font s'effondrer cet indice à 0.

CONCLUSIONS.

1° Le bismuth continue à garder une place de premier plan pour le traitement de la syphilis. Les résultats obtenus dans le traitement d'attaque, d'entretien et de consolidation, son pouvoir de pénétration jusqu'au niveau du système nerveux central, nous permettent de le considérer comme un élément indispensable de la thérapeutique antisyphilitique moderne.

2° Pour que cette action thérapeutique se manifeste et donne des résultats cliniques et sérologiques complets et durables, il n'est point besoin d'utiliser des fortes doses de Bi-métal.

3° Les sels bismuthiques, injectés à forte dose, peuvent provoquer rapidement des accidents d'intoxication. Il importe d'éviter ceux-ci en diminuant les doses de Bi-métal utilisées, tout en assurant à la médication une efficacité certaine et au moins égale à celle obtenue jusqu'à présent à l'aide des grosses doses.

4° Le bismuth n'agit pas directement sur le tréponème, mais forme dans l'organisme avec les protéïnes tissulaires des toxalbumines bismuthiques qui, sont elles, les véritables agents spécifiques. En associant ces éléments au bismuth avant son introduction dans l'organisme, on va au-devant de la réaction favorable que produit l'organisme dans toute thérapeutique bismuthique et on accroit — ainsi que l'affirme LEVADITI — le pouvoir tréponémicide du métal.

5° Le bismuth insoluble, par sa résorption et son

élimination lentes, procure une réserve métallique au niveau de l'injection, dans laquelle l'organisme puise au fur et à mesure de ses besoins.

6 Les lipoides associées au bismuth provoquent en dehors de la formation de toxalbumines bismuthiques, un renforcement des moyens de défense de l'organisme par une réaction immuno-biologique.

7° Les extraits cérébraux et testiculaires ont également un rôle fortifiant de l'organisme et luttent contre l'apparition de l'asthénie bismuthique par la lécithine et la cholestérine qu'ils contiennent.

8 Le mercure et le cuivre à l'état de traces, viennent aider l'action du bismuth par un phénomène de catalyse et augmenter la défense de l'organisme par une excitation cellulaire, une rénovation leucocytaire, si importante dans une maladie aussi leucopathisante que la syphilis.

Nous basant sur les considérations qui précèdent, nous avons étudié les possibilités thérapeutiques d'un complexe médicamenteux contenant 0 gr. 024 de Bi-métal par cc. sous la forme de iodo-bismuthate de quinine, associé à des lipoides de cerveau et de testicules, et à des traces de mercure et de cuivre. Les résultats obtenus sur les malades traités à des différents stades de l'infection tréponémique, nous paraissent intéressants. Nous n'avons eu aucun accident local ou général à constater. La dose de Bi-métal injectée a été de 0 gr. 048 (2cc.).

L'injection ne provoque aucune réaction locale. Nous les avons pratiqué chez des malades présentant

une sensibilité particulière au bismuth et qui accusaient habituellement une grande fatigue au cours des cures bismuthiques précédentes. Non seulement nous n'avons pas eu à constater de phénomènes asthéniques, mais quelquefois même nous avons pu noter une amélioration de l'état général pendant la cure chez les malades fatigués par des cures antérieures.

Quant aux résultats cliniques et sérologiques nous pouvons affirmer qu'ils ont été complets et au moins aussi rapides que ceux que nous procurent la bismuthothérapie à doses élevées.

Vu: *LE Doyen,*

TIFFENEAU

Vu : *Le Président de la thèse*

H. GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer;

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE.

- ARCAND A. — *Les protéïnes des humeurs*. Le François, édit., Paris 1930.
- ARMAND-DELILLE. — *Le mécanisme de l'immunité, antigènes, anticorps et déviation du complément*. Masson et Cie, édit., Paris 1909.
- AZOULAY. — Stomatite bismuthique. *Presse Médicale*, 15 février 1922.
- Syphilis maligne et bismuth. *Soc. de Dermato. et Syphiligraphie*, N° 2., 1922.
- BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth. *C.R. de la Soc. de Biologie*, juillet 1889.
- Les injections mercurielles. *Congrès de médecine française*, 1904.
- BARDET. — *Iodobismuthates alcaloïdiques*. Thèse de Paris 1923.
- BARTHÉLÉMY. — Accidents vasculaires par injections bismuthiques intramusculaires. *III^e Congrès de Derm. et Syph. de langue française, Bruxelles*, juillet 1926.
- Embolie artérielle par le bismuth liposoluble. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.* N° 7, p. 1025, juillet 1930.
- BAUER. — *Wien. Klin. Woch.*, N° 4, p. 104, 1926.
- BERNARD. — Traitement de la syphilis par l'arsenic et le bismuth. *Bruxelles Médical*, 6 mars 1929.
- BERNARD et DURAY. — Syphilis arséno et mercuro-résistantes cédant au bismuth. *Ann. des Mal. vén.*, 1923.
- BERTHET. — *Syphilis et bismuth*. Thèse Paris 1922.

BLUM. P. — Intoxication bismuthique et albuminurie. *Paris Médical*, 29 juillet 1922.

— L'action diurétique du bismuth; mécanisme de cette action. *C.R. de la Soc. de Biologie*, 1923.

— Le rein dans le traitement de la syphilis. *Rev. Colon. de Méd. et Chir.* 15 avril 1931.

BORDET et GENGOU. — *Ann. Institut Pasteur*, t. XV, p. 129, p. 289, 1901.

BURNIER. — Embolie artérielle bismuthique. *Soc. fr. de Derm. et Syph.*, février 1920.

— Un cas d'embolie fessière à la suite d'une injection de sel soluble de bismuth. *Ann. des Mal. Vénér.* N° 10, avril 1931.

BURNIER et CARTEAUD. — Nouveau cas d'embolie fessière à la suite d'une injection de bismuth. *Ann. des Mal. Vénér.*, N° 10, octobre 1931.

CASSAN. — *La protéinothérapie*. Thèse de Paris, 1919.

CASSEUS. — *Les lipoides en thérapeutique*. Maloine et fils, édit. Paris, 1924.

CHEVALLIER. — Le bismuth en thérapeutique moderne. *L'Hôpital*, 15 janvier 1922.

CLÉMENT SIMON. — *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.* N° 7, p. 997, juillet 1930.

DAHMEN. — *Munch. Med. Woch.* N° 37, p. 1548, 1925.

DE GISORS. — *La neuro-syphilis traitée par le bismuth. Le liquide céphalo-rachidien*. Thèse de Paris. 1924.

DEMELIN. — *Traitement de la syphilis par le bismuth*. Thèse de Paris, 1922.

- DERMATOLOGISCHE WOCHENSCHRIFT. — N° 40, Leipzig 1924.
- DESSERT. — *L'iodobismuthate de quinine dans le traitement de la syphilis*. Thèse de Paris, 1922.
- FERNET. — La dermite livédoïde et gangréneuse de Nicotau, par embolie artérielle .
— Les abcès bismuthiques tardifs. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, N° 7, p. 1021, p. 1046, juillet 1930.
- FEUILLIE. — Essai d'interprétation de l'action désensibilisante générale de quelques médications multivalentes non spécifiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 28 juillet 1922.
— Leucopathies et sensibilisation. *II^e Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française*, Strasbourg, 1923.
— Les signes d'amoindrissement du terrain chez les hypersensibles. L'hypophylaxie et la thérapeutique autophylactique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, juin 1930.
- FOURNIER L. — *Traitement de la Syphilis*. Rueff, édit., Paris 1902.
- FOURNIER J. — *Traitement associé de la syphilis par l'association conjuguée arsenic et bismuth*. Thèse de Paris, 1926.
- FOURNIER L. et GUÉNOT. — Traitement de la Syphilis par le bismuth. *C.R. Académie des Sciences*, 17 octobre 1921, t. CLXXIII, p. 674.
Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph., 10 nov. 1921.
Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1922.
Journal de Méd. et de Chir., 10 mai 1922.

- Action du bismuth comme corps simple, *C.R. de la Soc. de Biol.*, mai 1922.
- GOUGEROT H. — L'état actuel de l'arsénothérapie. Règles générales. *Journ. Méd. français*, mars 1923.
- Le bismuth. *Journal des Praticiens*, 25 avril 1925.
- Polyintolérances aux médicaments antisyphilitiques. *Presse Médicale*, 6 mars 1926.
- *Le traitement de la syphilis en clientèle*, 4^e édition, 4 juin 1927, Maloine, édit.
- La syphilis guérit-elle? *Journal des Praticiens*, 4 juin 1927.
- De la bismuthothérapie. *Arch. de Derm. et Syph.* t. I, fasc. 2, 1929.
- Quelques notions de pratique sur les arséno-résistants et les arséno-récidivants et leurs dangers. *Journal des Praticiens*.
- GOUGEROT, BLUM et RAGU. — Abscès bismuthique descendant. *Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 13 novembre 1930.
- GOUGEROT et FERNET. — Syphilis primaires retardées. Echec du traitement prophylactique. Moyens d'y remédier. *La Médecine*, novembre 1923.
- GOUGEROT et PEYRE. — Anaphylaxie et sensibilisation au bismuth. *Ann. des Mal. Vénér.*, juillet 1927.
- GOUGEROT et RAGU. — Bordet-Wassermann irréductibles. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, N° 1, p. 53, 1931.
- HANS (von). — *Zur Biologie der Lipuide*. Leipzig, Kabitzsch, 1922.
- HERAIN (de). — Le sulfate de cuivre en thérapeutique. *Presse Méd.* Paris 1928.

HUDELO, BORDET et BOULANGER. — Stomatite bismuthique. *Soc. de Derm. et Syph.*, Janvier 1922.

HUDELO et RABUT. — Pourquoi nous sommes restés fidèles à l'iodo-bismuthate de quinine. — Résultats sérologiques de la médication bismuthique. — De quelques accidents de la bismuthothérapie. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, N° 7, p. 888, p. 1007, p. 1023, juillet 1930.

JAUSION et PECKER. — L'association bismutho-arséno-pyridinique dans la syphilis. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.* N° 7, p. 910, juillet 1930.

JOULIA. — Embolie artérielle bismuthique. *Soc. fr. de derm. et Syph.* 16 janvier 1930.

KOLLE et RITZ. — Deutsche med. Woch, N° 18, 1919.

LEPINAY. — Urticaire provoquée par les injections de bismuth. *B.S.D.*, 8 mars 1922.

LEVADITI. — *Le bismuth dans le traitement de la syphilis*. Masson et Cie, édit., Paris 1924.

LEVADITI et LÉPINE. — Etude du pouvoir préventif du bismuth dans la syphilis expérimentale du singe. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, N° 7, p. 927, juillet 1930.

LEVY-BING et A. CARTEAUD. — Troubles visuels consécutifs à une injection intra-musculaire bismuthique. *Ann. des Mal. Vénér.*, N° 7, juillet 1933.

LEVY-FRANKEL. — Les données actuelles du traitement de la syph. *Journal de Méd. de Paris*, 1922.

— Le sulfate de cuivre en injections intra-veineuses dans les injections strepto. et staphylo. de la peau. *J. de Méd. de Paris*, 1931.

- LINOSSIER. — *Les lipoides dans l'infection et dans l'immunité*. Baillière édit., Paris 1920.
- LOEB. — *Les protéïnes*. Trad. de l'anglais par H. Mutton. Alcan édit., Paris 1924.
- LORTAT-JACOB et ROBERTI. — Les érythèmes bismuthiques. *La Médecine*, 1926.
- Traitement d'attaque de la syphilis par le bismuth. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, N° 7, p. 935, juillet 1930.
- MASUCCI. — *Rassegna inter. delle Malettie del naso*. Jan. 1889.
- MILIAN. — Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisypilitique. *Paris Médical*, 1922.
- Les principes du traitement de la syphilis. *Journ. Méd. Français*, mars 1923.
- MILIAN et LENORMAND. — Erythrodermie œdémato-vésiculeuse bismuthique prolongée. *B.S.D.*, p. 162, 1927.
- MILIAN et PERIN. — La stomatite bismuthique. *Soc. Méd. des Hôp.* 1922.
- NICOLAU. — Contribution à l'étude de la bismuthothérapie dans la syphilis. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, N° 7, p. 949, juillet 1930.
- PETGES et JOULIA. — Au sujet des embolies artérielles bismuthiques, relation de cinq cas. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.* N° 7, p. 1016, juillet 1930.
- PINARD. — Le traitement de la syphilis. *Paris Médical*, p. 187, 1920.
- PORCHER. — Le cuivre excitant des réactions chimiques et biologiques. *Revue Scientifique*, 1911.
- RICHE. — *Apologie de la biologie*. Doin édit., Paris 1929.

— *L'anaphylaxie*. Alcan édit., Paris 1930.

SAJOUS. — *Du renforcement de l'action antisypilitique du mercure par adjonction de lipoides à des solutions mercurielles faibles*. Thèse de Paris, 1922.

SAZERAC et LEVADITI. — Action du bismuth sur la syphilis et la trypanosomiase Nagana. *C.R. de l'Académie des Sciences*, 30 mai 1921..

— Traitement de la syphilis par le bismuth. *C.R. de l'Académie des Sciences*, 1^{er} août 1921.

SCHAUDINN et HOFMANN. — Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitoprodukten und bei papillomen. *Arb. a. d. Kaiserl. Ges. Amt.*, Bd. XXII, h. 2, 1905.

SCHWARTZ. — La bismuthothérapie de la syphilis dans le service du Docteur Louis Fournier, à l'Hôpital Cochin (1921-1930). *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, N° 7, p. 973, juillet 1930.

SÉZARY. — Traitement arséno-bismuthique de la syphilis. *Pratique Médicale française*, juillet 1925.

SIMON. Cl. — Le traitement de la syphilis en France. *Bulletin Médical*, octobre 1928.

TERRIER. — *Contribution à l'étude du sulfate de cuivre en thérapeutique*. Thèse de Montpellier, 1928-1929.

TZANCK A. — *Immunité, Intolérance, Biophylaxie*. Masson et Cie, édit., Paris 1932.

VERNES et LEGER. — Ce qu'on peut attendre du bismuth dans le traitement de la syphilis. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, N° 7, p. 946, juillet 1930.

